



Best Available Copy

7702-02445

Application No: 11/511,018
Docket No.: JCLA14660

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application)
Application No.: 10/511,018)
Filed: March 14, 2005)
For: CREAM FOR THERAPY OF DERMATITIS)

Applicant: Tetsuo Santo, et al.)
Examiner: Clark, Amy Lynn)
Art Unit 1655)

DECLARATION UNDER RULE § 1.132

Dear Sir:

As below named inventor(s) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled:

CREAM FOR THERAPY OF DERMATITIS

The specification of which was filed on March 14, 2005 as Application Serial No. : 10/511,018,

I (We) hereby declare as follows:

1. That *Paeonia rubra* and *Paeibua suffruticosa* Andr. are different species containing different main components and having different pharmaceutical effects, etc., for example, *Paeonia rubra* contains mainly paeoniflorin $C_{12}H_{28}O_{11}$, uterus stimulating components, benzoic acid, β -sitosterol, tannin, essential oil and fat, etc., and is directed to enriching blood and relieving pain, while *Pesibua suffruticosa* Andr contains mainly paeonol $C_9H_{10}O_3$, benzoic acid, phytosterol, tannin, etc. and is directed to "cooling blood" and activating blood to resolve stasis. The differences in properties between *Paeibua suffruticosa* Andr. and *Paeonia rubra* are evidenced in a medical reference. A copy of an appropriate section of the medical reference and a partial English translation thereof are attached hereto as Exhibit A;

2. That *Curcuma domestica* Valet and *Curcuma aromatica* Salisb are different species containing different main components having different pharmaceutical effects, etc., for example, *Curcuma domestica* Valet contains mainly tumerone $C_{15}H_{22}O$ and, artumerone $C_{15}H_{20}O$, zingiberenc $C_{15}H_{24}$, etc., and is directed to enhancing blood circulation, stimulating blood flow in pelvic & uterus and relieving menstrual pain, while *Curcuma aromatica* Salisb contains mainly curcumin $C_{21}H_{21}O_6$, and essential oil with sesquiterpene $C_{15}H_{24}$, sesquiterpenol $C_{15}H_{23}OH$ and camphor, etc., and is directed to managing "chi" (life energy), removing stasis and relieving pain. The differences in properties between *Curcuma domestica* Valet and *Curcuma aromatica* Salisb are evidenced in a medical reference. A copy of an appropriate section of the medical reference and a partial translation thereof are attached hereto as Exhibit A;

Application No: 11/511,018
Docket No.: JCLA14660

The declarant(s) further state that the above statements made herein of declarant(s)' own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful, false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Full Name:

Signature :

Petsuo Sants

Date :

03/24/07

Full Name:

Signature :

Date :

Full Name:

Signature :

Date :

Full Name:

Signature :

Date :



Exhibit A

Book: Clinical Applications of Chinese Medicine

Author: Chung Shan Medical University

Translator: Kobe Chinese Medical Studies Associates

Publisher: Ishiyaku Publishers, Inc.

Translation

4 牡丹皮 Moutan Bark (Mudanpi)

Prescription name: Moutan Bark, 丹皮 (Danpi), 粉丹皮 (Fendanpi)

Origin: dried root bark of *Paeonia suffruticosa* Andr. belonging to Paeoniaceae.

Moutan Bark whose outside cork layer has been removed is called 粉丹皮 (Fendanpi).

Taste/Property: bitter, pungent/slightly cold (affected meridians: heart, liver and kidney meridians)

Main components: paeonol $C_9H_{10}O_3$, benzoic acid, phytosterol, tannin etc.

Pharmacologic effect: 清熱涼血 (Cooling blood)、活血祛瘀 (activating blood to restore stasis)

(1) antibacterial effect: inhibiting salmonella typhi, salmonella paratyphi, colon bacillus, dysentery bacillus, staphylococcus aureus, hemolysis streptococcus, diplococcus pneumoniae, bordetella pertussis, corynebacterium diphtheriae etc. in vitro.

(2) depression: decoction thereof has hypotensive effect. This may relate to the contained paeonol and the glycosides thereof.

(3) other: paeonol congests animal endometrium and causes menstruation.

Clinical application: mainly used for 清肝瀉火 and 涼血祛瘀 (anti-inflammation, depression).

6 鬱金 Turmeric

Prescription name: Turmeric, 廣鬱金, 川鬱金, 玉金

Origin: dried tuberous root of *Curcuma Longa* L. and *Curcuma aromatica* Alisb.

belonging to Zingiberaceae, the former called 黃鬱金 (廣鬱金) and the latter called 溫鬱金 (川鬱金).

Taste/Property: bitter, pungent/cool (affected meridians: heart, lungs and liver meridians)

Main components: curcumin $C_{21}H_{21}O_6$, and essential oil with sesquiterpene $C_{15}H_{24}$, sesquiterpenol $C_{15}H_{23}OH$ and camphor etc. as main components.

Pharmacologic effect: 理氣、祛瘀、止痛 (analgesia)

(1) stomachic effect

(2) choleretic effect: curcumin accelerates secretion/excretion of bile and reduces urinary urobilinogen.

(3) diuresis: cool fever by diuresis.

In addition, there is also slight analgesic effect.

Clinical application: important medicine for 疏肝、解鬱、止痛 (analgesia).

7 姜黄 Wild turmeric

Prescription name: Wild turmeric, 片姜黄

Origin: rhizome of *Curcuma Longa* L. belonging to Zingiberaceae.

Taste/Property: pungent, bitter/warm (affected meridians: spleen and liver meridians)

Main components: essential oil mainly including turmerone $C_{15}H_{22}O$, arturmerone $C_{15}H_{20}O$ and zingiberene $C_{15}H_{24}$ etc.

Pharmacologic effect: 活血行氣 (enhance blood circulation)、通經止痛 (stimulate blood flow in the pelvic & uterus & relieve menstrual pain)、祛風.

(1) analgesia

(2) choleretic effect: accelerating excretion of bile. The effect is low but long-lasting.

(3) uterine contraction: stimulating uterus and continuing labor contraction for 5-7 hours.

Clinical application: mainly used for numbness pain caused by rheumatism and featuring analgesic effect through acceleration of blood stream, and used in combination with astragali radix, Ramulus Cinnamoni and dried rind of *Paeonia lactiflora* Pall etc. to be, for example, 黄耆桂枝五物湯加味, or used as an agent for treating shoulder periarthritis.

4 白芍 (dried rind of *Paeonia lactiflora* Pall)

Prescription name: 白芍、白芍藥

Origin: root of *Paeonia lactiflora* Pall belong to Paeoniaceae having been rind and dried.

Taste/Property: sour, bitter/slightly cold (affected meridians: liver meridian)

Main components: paeoniflorin $C_{22}H_{28}O_{11}$, uterus stimulating components, benzoic acid, β -sitosterol, tannin, essential oil and fat etc.

Pharmacologic effect: 補血、緩急止痛 (enrich blood and relief pain)

(1) anti-vasospasm, analgesia: attenuating the contractive force of isolated intestines of house rabbits and stomach/uterus smooth muscles in rat body and inhibiting the peristalsis of the same.

(2) sedation: glucosides thereof inhibits the central nervous system.

(3) antibacterial effect: decoction thereof has conspicuous antibacterial effect to staphylococcus aureus, shigella dysenteriae, hemolysis streptococcus, diplococcus

pneumoniae, colon bacillus, pseudomonas aeruginosa etc.

(4) antifungus effect: having inhibiting effects of different degrees to many skin fungi, such as Epidermophyton floccosum etc., and, according to the experiments, inhibiting gastric secretion and preventing stress ulcer of rats.

According to clinical observation, there are also effects like antihidrotic effect and diuresis etc.

Clinical applications: mainly used for 柔肝止痛·補血·補陰

4 牡丹皮 (ぼたんぴ)

処方名 牡丹皮・丹皮・粉丹皮。

基 原 ボタン科 *Paeoniaceae* 牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. (ボタン) の根皮を乾燥したもの。外側のコルク層を剥除したものを粉丹皮という。

性 味 味は苦・辛、性は微寒。(帰経：心・肝・腎経)。

主成分 paeonol $C_{15}H_{10}O_3$ ・benzoic acid・phytosterol・tannin など。

薬理作用 清熱涼血・活血祛瘀。

(1) 抗菌：in vitro でチフス菌・パラチフス菌・大腸菌・赤痢菌・黄色ブドウ球菌・溶血性レンサ球菌・肺炎球菌・百日咳菌・ジフテリア菌などを抑制する^{5,36)}。

(2) 降圧：煎汁には血圧降下作用がある。含有する paeonol とその配糖体に関連するようである³⁷⁾。

(3) その他：paeonol は動物の子宮粘膜を充血し、月経を来する。

臨床応用 主として清肝瀉火と涼血祛瘀(消炎・降圧)に用いる。

(1) 発熱(午後にひどくなる)・盗汗・自汗・頭痛・目の充血・頬の紅潮・口乾・月経不順などの肝鬱化火の症状(ある型の慢性肝炎・月経不順など)に、山梔子・柴胡などを配合して、たとえば加味逍遙散(丹梔逍遙散)を使用する。牡丹皮と山梔子を配合すると肝熱をさます力が強まる。

(2) 急性虫垂炎(腸痙)に、牡丹皮の清熱祛瘀(消炎)の効能を利用する。大黃・金銀花などを配合して、たとえば大黃牡丹皮湯加減を用いる。單純性虫垂炎に適している。

(3) 肝鬱化火の症状をともなう高血圧症・動脈硬化症(眼底の動脈硬化・血管けいれん・眼底出血なども含む)には、野菊花・石決明などを配合し、たとえば丹皮野菊湯を用いる。

(4) 陰虚の発熱に用いる。方剤は、青蒿・鳖甲などを配合した青蒿鳖甲湯(青蒿の項参照)、熟地黄・山茱萸などを配合した六味地黄丸(第十章 熟地黄の項参照)などを使用する。四物湯を配合した丹梔四物湯は、婦人の虚熱に効果がある。

(5) 熱証の出血に用いる。温熱病の血分証には、犀角・生地黄の補助として涼血止血する。一般的な血熱妄行による鼻出血・吐血にも牡丹皮を用いるが、煨いて炭にした方が止血効果が強まる。十灰散(第九章 大蓯の項参照)に配合されているのはこのためである。

(6) 打撲挫傷による内出血に用いる。胸部・腹部の挫傷による痛み(瘀血による)には、理血の方剤に牡丹皮・赤芍などの涼血祛瘀薬を加える。

使用上の注意

(1) 牡丹皮・桂枝はどちらも局所の血液循環を改善するが、牡丹皮は寒性であるから熱証に、桂枝は温性であるから寒証に適している。婦人科疾患には両者を同時に使用することがあり、これによって活血祛瘀の効能が強められる。骨盤内炎症に用いる桂枝茯苓丸や月経不順に使用する温経湯はこの配合の例である。

(2) 脾胃虚寒による泥状便・月経過多には用いない。

用 量 6～9g。

方剂例

(1) 加味逍遙散(丹梔逍遙散)(《内科摘要》)：牡丹皮6g 山梔子6g 柴胡9g 当帰12g 白芍9g 白朮9g 茯苓9g 炙甘草3g 薄荷3g(後下) 生姜3g 水煎服。

(2) 大黃牡丹皮湯加減：大黃9g(後下) 牡丹皮15g 冬瓜仁30g 桃仁9g 金銀花30g 連翹15g 生薏苡仁30g 生甘草6g 水煎服。

(3) 丹皮野菊湯※：牡丹皮6g 野菊花9g 忍冬藤18g 鷄血藤18g 石決明30g 佩蘭9g 水煎服。

(4) 丹梔四物湯：牡丹皮6g 山梔子6g 当帰9g 熟地黄12g 白芍9g 川芎6g 水煎服。

(5) 桂枝茯苓丸(《金匱要略》)：桂枝・茯苓・牡丹皮・桃仁・赤芍の等量を粉末にし、蜜で大豆大の丸とする。毎日3回9gずつ服用。

(6) 温経湯(《金匱要略》)：呉茱萸6g 当帰9g 芍薬9g 川芎6g 党参3g 桂枝6g 阿膠9g 牡丹皮9g 生姜3g 炙甘草3g 半夏9g 麦門冬9g 水煎し2回に分けて服用。

肉桂 3g (焔服) 水煎服。

6 鬱 金 (うこん)

処方名 鬱金・広鬱金・川鬱金・玉金。

基 原 シュウガ科 Zingiberaceae 姜黄 *Curcuma longa* L. (ウコン)、鬱金 *Curcuma aromatica* Salisb. (ハルウコン) の塊根を乾燥したもの。前者を黄鬱金 (広鬱金)、後者を温鬱金 (川鬱金) という。

性 味 味は辛・苦、性は涼。(帰経：心・肺・肝経)。

主成分 curcumin $C_{21}H_{21}O_6$ 、主成分がセスキテルペン $C_{15}H_{24}$ ・セスキテルペノール $C_{15}H_{24}OH$ ・camphor などの精油。

薬理作用 理気・祛瘀・止痛。

(1) 健胃。

(2) 利胆：curcumin は胆汁の分泌・排泄を促進し、尿中ウロビリノーゲンを減少する⁶⁴⁾。

(3) 利尿⁶⁴⁾：利尿することによって熱をさます。

このほか軽度の鎮痛作用もある。

臨床応用 疏肝・解鬱・止痛の重要薬である。

(1) 気滞血瘀のために胸脇がはったり痛むなどの肝気鬱結の症状があらわれたときに使用する。たとえば慢性肝炎・肝硬変による肝臓部痛には、逍遙散 (第一章 柴胡の項参照) を基本として鬱金を加える。

(2) 泌尿器系疾患に使用する。腎結石などによる腎臓部痛に、鬱金の利尿鎮痛作用を利用し、利尿袪湿薬を配合して使用する (第五章 金錢草の項の腎石方を参照)。腎結核の血尿には、旱蓮草・冬葵子・石葦などを配合する。

最近、中西医结合による胆石症の治療にも、鬱金に金錢草・枳殼・木香・大黃などを配合して利胆鎮痛作用を増強して使用されている。方剤はたとえば胆道排石湯で、比較的小さい胆石・泥砂様の肝胆管結石などで重篤な梗塞や感染のないものに効果がある。

(3) 瘀血による月経痛に用いる。とくに月経前の疼痛で、熱感と気滞血瘀の症状があるときに、鬱金に柴胡・当帰・黄芩などを配合して使用する。方剤はたとえば宣鬱通経湯である (本方の鬱金は気滯をのぞき・当帰は血流を促進し・黄芩は熱をさますので、配合すると理血清熱鎮痛の効果が増強する)。

(4) 濕温による意識障害 (流行性脳脊髄膜炎・日本脳炎などによる昏睡ともうろう状態) には、鬱金に菖蒲を配合して使用する。心熱をさまし、芳香開竅の効能がある。清熱解毒の方剤中に加えてもよい。

また、精神分裂症の狂燥状態 (癲狂) やてんかんで、胸が苦しい・食欲不振・痰やよだ

れが多い・舌苔が膩・脈が滑などの症状 (気鬱に痰をともなうもの) には、鬱金に明礬を配合して解鬱祛痰する。方剤はたとえば白金丸である。ただし白金丸だけでは効果が弱いので、最近では菖蒲・朱砂・天南星・丹参などを配合して白金丸加味として使用することが多い。

使用上の注意

(1) 鬱金には広鬱金と川鬱金があるが、名称と産地は一致しない。広鬱金 (黄鬱金ともいう) は主として四川産で、川鬱金 (黒鬱金ともいう) は主として浙江省温州産で、温鬱金ともいう。両者の効能はほぼ同じで、一般に広鬱金をよく使用する。川鬱金は薬性が温和で、瘀血を除去するが元気を消耗しないのが特徴で、虚弱者に使用するのがよい。

(2) 習慣上丁香とは併用しない。

(3) 肝鬱に対して、柴胡が必要ではあるが、はげしい燥性による悪影響のおそれがあるときには、鬱金に白芍を配合して代用する。

用 量 3～9g。

方剂例

(1) 胆道排石湯 (天津南開医院方)：金錢草 30g 茵陳蒿 15g 鬱金 15g 枳殼 9g 木香 9g 生大黃 6～9g 水煎服。

(2) 宣鬱通経湯 (《傳習主女科》)：鬱金 3g 当帰 15g 黄芩 3g 白芍 15g 牡丹皮 15g 山梔子 9g 白芥子 6g (炒研) 柴胡 3g 香附子 3g 生甘草 3g 水煎し、1日1劑を4日間連続服用する。

(3) 白金丸 (古方)：明礬 30g 鬱金 30g 細かい粉末を小麦粉で丸にし、1日3回9gずつを湯で服用する。菖蒲 9g の煎湯に生薑汁数滴を加えたもので服用してもよい。

7 姜 黄 (きょうおう)

処方名 姜黄・片姜黄.

基 原 ショウガ科 Zingiberaceae 姜黄 *Curcuma longa* L. (ウコン) の根茎.

性 味 味は苦・辛, 性は温. (帰経: 脾・肝経).

主成分 主として turmerone $C_{15}H_{22}O$ ・arturmerone $C_{15}H_{20}O$ ・zingiberene $C_{15}H_{24}$ などを含む精油.

薬理作用 活血行気・通経止痛・祛風.

(1) 鎮痛.

(2) 利胆: 胆汁の排泄を促進する. 作用は弱いが持続性がある.

(3) 子宮収縮: 子宮を興奮させ, 陣痛様収縮を 5~7 時間持続する⁶⁵⁾.

臨床応用 主に風湿による痺痛に使用する. 血流促進により鎮痛するのが特徴で, 黄耆・桂枝・白芍などを配合し, たとえば黄耆桂枝五物湯加味を使用する. 肩関節周囲炎にもこ

の方剤を使用する.

虚寒のため子宮の循環が悪くなって生じた月経痛には, 当帰・川芎・延胡索などを配合して使用する.

用 量 3~9 g.

方剤例 黄耆桂枝五物湯加味: 黄耆 15 g 桂枝 6 g 秦艽 6 g 姜黄 5 g 当帰 6 g 白芍 6 g 生姜 6 g 大枣 6 g 水煎服.

4 白芍(びやくしゃく)

処方名 白芍・白芍薬。

基 原 ボタン科 *Paeoniaceae* 白芍 *Paeonia lactiflora* Pall. (シャクヤク) の根の外皮を除去し乾燥したもの。

性 味 味は酸・苦，性は微寒。(帰經：肝經)。

主成分 paeoniflorin $C_{22}H_{24}O_{11}$ ・子宮興奮性成分・benzoic acid・ β -sitosterol・tannin・精油・脂肪など。

薬理作用 補血・緩急止痛。

(1) 鎮痙・鎮痛：家兔の遊離腸管およびラット体内の胃・子宮平滑筋に対し，収縮力を減弱し・運動を抑制する⁷⁴⁾。

(2) 鎮静：配糖体は中枢神経系を抑制する⁷⁵⁾。

(3) 抗菌：煎汁には黄色ブドウ球菌・赤痢菌A群・溶血性レンサ球菌・肺炎双球菌・大腸菌・緑膿菌などに顕著な抗菌作用がある⁷⁶⁾。

(4) 抗真菌：綿毛状表皮菌など多くの皮膚真菌に対し，程度の異なる抑制作用がある。

このほか，実験によると，胃液分泌を抑制し・ラットのストレス性潰瘍の発生を予防する⁷⁸⁾。

臨床的観察によると止汗・利尿などの作用もある。

臨床応用 主として柔肝止痛・補血・補陰に用いる。

(1) 肝脾不和・肝胃不和など肝気鬱結のために生じた腹痛に用いる。消化性潰瘍や胃腸炎などの胃腸の痙攣性疼痛や肝炎のときの肝臓部疼痛などでみられる。白芍は鎮痙によって肝気の“剛悍”を“柔和”にし疼痛を止めるが，古人はこの作用を“柔肝”と言った。熱象があるときには，柴胡を配合して疏肝解鬱すると鎮痛効果が増強する。方剤はたとえば四逆散である。また腹痛して下痢する肝脾不和の場合は，防風・白朮などを配合し，たとえば痛瀉要方を用いる。

赤痢の腹痛・裏急後重には，生白芍に木香・檳榔子などを配合して理気鎮痙し，黄芩・黄連などで清熱燥湿し・抗菌作用を強める。方剤例，芍薬湯。

(2) 下腹部の不快感・疼痛などをともなう月経不順・不正性器出血に用いる。白芍の補血・鎮痛の効能を利用し，当帰・熟地黄などを配合すると，月経痛に対する効果が増強する。臨床で，月経痛に対する方剤には必ず白芍を使用する。

(3) 血虚による四肢の筋肉痙攣に用いる。とくに腓脛筋痙攣に対する鎮痙・鎮痛作用がある。甘草を配合し，たとえば芍薬甘草湯を使用する(実験によると，白芍と甘草を配合すると有効成分は相乗作用をあらわす⁷⁴⁾)。

(4) 肝陰不足による眩暈・耳鳴などに用いる。古人は，白芍は“養肝陰の主薬である”

として眩暈・耳鳴・目がかすむ・肢体のしびれ・筋肉の痙攣・舌質淡白・脈弦細あるいは弦有力などの肝陰虚の症状(慢性肝炎・貧血・高血圧症・動脈硬化などでよく見られる)に広く使用している。交門冬・当帰・熟地黄などの補陰・補血薬を配合し，たとえば補肝湯を用いる。

(5) 発熱性疾患による脱水(陰液耗損)に使用する。陰虚で汗が多いものにも使用する。

使用上の注意

(1) 古人は，産後は温補すべきで，白芍は苦酸で・微寒性をもつから使用すべきでないと言っている。しかし実際には，弁証によっては使用することがある。たとえば，産後の熱象に張元素の芍薬湯(白芍・茯苓・黄芩)，産後の肝火旺に加味小柴胡湯(小柴胡湯加当帰・白芍・山梔子・竜胆草)を用いるなどである。

(2) 当帰と白芍を配合すると補血・補陰の効果が強まる。それゆえ補血の方剤に補血・補陰を加えたいときには，当帰・白芍を配合する。方剤はたとえば婦科六君子湯・婦科異功散などである。柴胡と白芍を配合する意義については第一章 柴胡の項を参照されたい。

用 量 9～12g。脱水に対し体液を補充するときには多量に用いる。最高30～45gまで使用するが，長期間にわたって大量に服用すべきでない。

方剤例

(1) 四逆散(《傷寒論》)：柴胡5g 白芍9g 枳実5g 炙甘草3g 水煎服。

(2) 痛瀉要方(《景岳全書》)：防風9g 白朮9g 白芍12g 陳皮6g 水煎服。

(3) 芍薬湯(《素問病機氣宜保命集》)：白芍18g 黄芩9g 黄連5g 大黃6g(後下) 木香6g(後下) 檳榔子6g 当帰9g 肉桂1.5g(燂服) 甘草3g 水煎服。

(4) 芍薬甘草湯(《傷寒論》)：白芍12g 甘草12g 水煎服。

(5) 補肝湯(《医宗金鑑》)：白芍15g 当帰12g 熟地黄12g 川芎6g 交門冬9g 木瓜6g 酸棗仁15g 甘草3g 水煎服。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.